



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ



«Μεθοδολογία Βιοϊατρικής έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική
Βιοπληροφορική»

Διπλωματική εργασία:

***Assessing the Quality of published Randomized Control
Trials for Direct Acting Antivirals (DAAs) in the
treatment of Hepatitis C, based on the CONSORT
statement***

***Αξιολόγηση της ποιότητας των δημοσιευμένων
Τυχαιοποιημένων Κλινικών Δοκιμών για τα Άμεσα
Δρώντα Αντιϊκά στη θεραπεία της Ηπατίτιδας C, βάσει
της δήλωσης CONSORT***

Λεκάκης Βασίλειος

Τριμελής επιτροπή: Δοξάνη Χρυσούλα
Ιωάννης Στεφανίδης
Ηλίας Ζιντζαράς

Λάρισα, Σεπτέμβριος 2018

Περίληψη:

Εισαγωγή:

Οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές αποτελούν τον πλέον αξιόπιστο τρόπο για τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας νέων φαρμακευτικών σκευασμάτων. Η δήλωση CONSORT στοχεύει στη βελτίωση της ποιότητας των δημοσιευμένων κλινικών μελετών αλλά και την αποτελεσματικότερη κριτική αξιολόγηση αυτών. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η ποιοτική αξιολόγηση όλων των δημοσιευμένων κλινικών δοκιμών για τα τρέχοντα χρησιμοποιούμενα άμεσα δρώντα αντιϊκά φάρμακα (DAAs) στην θεραπεία της ηπατίτιδας C.

Μέθοδοι:

Έγινε αναζήτηση στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων PUBMED για κλινικές δοκιμές στην αγγλική γλώσσα που περιελάμβαναν ασθενείς τυχαιοποιημένους σε τουλάχιστον δύο ομάδες και σε τουλάχιστον μία από αυτές να χορηγήθηκε τουλάχιστον ένα από τα τρέχοντα, χρησιμοποιούμενα DAAs. Η ποιοτική αξιολόγηση έγινε βάσει της αναθεωρημένης δήλωσης CONSORT 2010. Αξιολογήθηκε ακόμη η πιθανή διαφορά στην ποιότητα μελετών ανάλογα με τον συντελεστή απήχησης (Impact Factor - IF) του ακαδημαϊκού περιοδικού στο οποίο δημοσιεύτηκαν.

Αποτελέσματα:

Μόνο τα 19 από τα 37 στοιχεία της δήλωσης περιγράφονται ικανοποιητικά σε πάνω από το 75% των μελετών. Από τις 91 μελέτες, μόνο 33 (36,2%) βρέθηκαν να καλύπτουν τα στοιχεία CONSORT σε ποσοστό > 75%. Η μέση συμμόρφωση είναι 70,5% με 95%CI:(0,68 – 0,72). Στατιστικά σημαντική διαφορά ποιότητας βρέθηκε σε περιοδικά με υψηλότερο IF, ιδίως σε αυτά με IF > 20.

Συμπεράσματα:

Η ποιότητα των μελετών που αφορούν τα DAAs στην θεραπεία της ηπατίτιδας C δεν είναι η βέλτιστη. Εντοπίστηκαν σημαντικές ελλείψεις ιδίως στη περιγραφή μεθοδολογικών χαρακτηριστικών. Είναι αναγκαία η βελτιστοποίηση της ποιότητας τόσο των ερευνητικών σχεδιασμών όσο και των σχετικών δημοσιεύσεων ώστε να εξάγονται ασφαλή και καλά σταθμισμένα συμπεράσματα τόσο για την αποτελεσματικότητα όσο και για την ασφάλεια των νέων φαρμάκων.

Λέξεις κλειδιά:

Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, CONSORT, Ποιότητα, Ηπατίτιδα C, Άμεσα δρώντα αντιϊκά

Συντμήσεις:

DAAs: Direct Acting Antivirals, CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials, CI: Confidence Interval, IF: Impact Factor, HCV: Hepatitis C Virus, WHO: World Health Organization, SVR: Sustained Virologic Response, AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases, EASL: European Association for the Study of the Liver

Abstract:

Introduction:

Randomized clinical trials is the most adequate tool to evaluate the safety and effectiveness of new medications. The CONSORT statement aims to improve the quality of published clinical trials as well as their effectiveness. The purpose of this study is to evaluate the quality of all published clinical trials for currently used Directly Acting Antiviral drugs (DAAs) in the treatment of hepatitis C.

Methods:

PUBMED database was searched for clinical trials in English that included patients randomized to at least two groups and at least one of them being administered at least one of the currently used DAAs. The qualitative assessment was based on the revised CONSORT 2010 statement. The possible difference in the quality of the studies, depending on the Impact Factor (IF) of the journal in which they were published, was also evaluated.

Results:

Only 19 of the 37 elements of the statement are well described in over 75% of the studies. Of the 91 studies, only 33 (36.2%) covered the CONSORT data at > 75%. Mean compliance is 70,5%, 95%CI: (0,68 – 0,72). A statistically significant difference in quality was found in journals with a higher IF, especially in those with IF > 20.

Conclusions:

The quality of DAAs studies in the treatment of hepatitis C is not optimal. Significant shortcomings have been identified, particularly in the description of the research methodology. It is necessary to optimize the quality of both research design and related publications so that safe and well-balanced conclusions can be drawn for both the efficacy and the safety of the new drugs.

Key Words:

Randomized clinical trials (RCTs), CONSORT, Quality, Hepatitis C, Direct Acting Antivirals

Abbreviations:

DAAs: Direct Acting Antivirals, CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials, CI: Confidence Interval, IF: Impact Factor, HCV: Hepatitis C Virus, WHO: World Health Organization, SVR: Sustained Virologic Response, AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases, EASL: European Association for the Study of the Liver

Εισαγωγή:

Η ανάπτυξη μιας νέας φαρμακευτικής ουσίας και η κυκλοφορία της μετά από έγκριση των αρμόδιων αρχών αποτελεί το τελικό στάδιο επιτυχημένων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (ΤΚΔ) για την συγκεκριμένη φαρμακευτική ουσία. Οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές βρίσκονται στην κορυφή της ιεραρχίας των κλινικών μελετών καθώς αποτελούν τον πλέον αξιόπιστο τρόπο για την διερεύνηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας νέων φαρμακευτικών σκευασμάτων.¹ Η τυχαιοποίηση με την παραγωγή μιας μη προβλέψιμης ακολουθίας διανομής, αποτελεί τον καλύτερο τρόπο για την επίτευξη ισορροπίας όσον αφορά γνωστούς και άγνωστους συγχυτικούς παράγοντες ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου και στην ομάδα που λαμβάνει την υπό εξέταση φαρμακευτική ουσία και προσδίδει εγκυρότητα στην στατιστική ανάλυση των δεδομένων.² Ακολουθώντας, η απόκρυψη της ακολουθίας από τους ερευνητές που εγγράφουν τους συμμετέχοντες περιορίζει το συστηματικό σφάλμα επιλογής και αυξάνει την εσωτερική εγκυρότητα της μελέτης.³ Επομένως, τα αποτελέσματα καλά σχεδιασμένων και εκτελεσμένων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών αποτελούν την κύρια πηγή έγκριτης επιστημονικής πληροφορίας για την ανάπτυξη των κατευθυντήριων οδηγιών που διέπουν την καθημερινή κλινική πρακτική στην ιατρική (ιατρική βασισμένη σε τεκμήρια).⁴

Ωστόσο, ο μεγάλος όγκος κλινικών μελετών που δημοσιεύονται ετησίως σε ιατρικά περιοδικά, θέτει τον αναγνώστη έναντι σε σημαντικά προβλήματα αξιοπιστίας, όπως το συστηματικό σφάλμα επιλογής και δημοσίευσης. Πιο συγκεκριμένα, το μικρό δείγμα αλλά και η ελλιπής περιγραφή των μεθοδολογικών χαρακτηριστικών των κλινικών μελετών, αποτελούν συχνά ευρήματα κατά την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.⁵ Συστηματικές ανασκοπήσεις έχουν επιβεβαιώσει την ελλιπή αυτή καταγραφή κρίσιμων χαρακτηριστικών μιας κλινικής μελέτης, όπως η μέθοδος τυχαιοποίησης των συμμετεχόντων και ο τρόπος απόκρυψης διανομής, το κατά πόσο η ανάλυση έλαβε χώρα στις αρχικά ταξινομημένες ομάδες αλλά και πως υπολογίστηκε το μέγεθος του δείγματος.⁶ Είναι βέβαιο, πως η άντληση δεδομένων από αναξιόπιστες κλινικές δοκιμές θα οδηγήσει σε λάθος κλινικές αποφάσεις με αποτέλεσμα κατ' επέκταση πολύπλευρες συνέπειες για τη δημόσια υγεία.⁷ Επομένως, είναι απαραίτητη η συνεχής αξιολόγηση της ποιότητας της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας και η κριτική αντιμετώπιση της εξαγόμενης πληροφορίας, ιδιαίτερα όσον αφορά τις κλινικές δοκιμές που αποτελούν την κύρια πηγή νέας γνώσης στο πεδίο της φαρμακολογίας και της ιατρικής.

Ταυτόχρονα με την ολοένα και αυξανόμενη δημοσίευση κλινικών δοκιμών φτωχής ποιότητας, το 1996, μια ομάδα επιστημών και εκδοτών δημοσίευσε την δήλωση CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials).⁸ Η δήλωση CONSORT, όπως αναθεωρήθηκε το 2010, αποτελείται από ένα κατάλογο με 37 βασικά στοιχεία που θα πρέπει να περιλαμβάνει η δημοσίευση των κλινικών δοκιμών, δίνοντας ιδιαίτερη έμφαση στην αναλυτική περιγραφή της μεθοδολογίας (υπολογισμός δείγματος, τυχαιοποίηση, απόκρυψη ακολουθίας διανομής, διάγραμμα ροής) που εφαρμόστηκε αλλά και στο κατά πόσον η ανάλυση έγινε στις αρχικά ταξινομημένες ομάδες. Στόχος είναι η βελτίωση της ποιότητας των δημοσιευμένων κλινικών μελετών αλλά και η αποτελεσματικότερη κριτική αξιολόγηση αυτών. Πλέον

υποστηρίζεται από περισσότερα από 580 ιατρικά περιοδικά και έχει χρησιμοποιηθεί σε αρκετές συστηματικές ανασκοπήσεις με σκοπό την αξιολόγηση της ποιότητας της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας.^{6,9}

Όσον αφορά το πεδίο της ηπατολογίας έχουν δημοσιευτεί πληθώρα συστηματικών ανασκοπήσεων με σκοπό την αξιολόγηση κλινικών μελετών με βάση τις οδηγίες της δήλωσης CONSORT.^{10,11} Δεν υπάρχουν όμως αντίστοιχα πολλά δεδομένα σχετικά με τις κλινικές δοκιμές που αφορούν φαρμακευτικές ουσίες για την θεραπεία της ηπατίτιδας C. Εξαίρεση αποτελεί μία σχετική μελέτη που περιορίζεται μόνο σε κλινικές δοκιμές που έγιναν στην Κίνα και μέχρι το έτος 2015 (Na Zeng et al. 2018).¹²

Η ηπατίτιδα C είναι πανδημική νόσος και υπολογίζεται πως παγκοσμίως 170 εκατομμύρια άνθρωποι είναι προσβεβλημένοι σύμφωνα με στοιχεία του WHO 2017, ενώ ετησίως περιγράφονται περίπου 350.000 – HCV σχετιζόμενοι θάνατοι και 3-4 εκατομμύρια νέες λοιμώξεις.¹³ Αποτελεί την κύρια αιτία χρόνιας ηπατοπάθειας καθώς στο 80-85% των περιπτώσεων η οξεία λοίμωξη μεταπίπτει σε χρονιότητα προκαλώντας ηπατική φλεγμονή, ηπατική ίνωση και τελικά κίρρωση στο 20-30% των ασθενών μετά από 30 έτη.¹⁴ Σε περιοχές με υψηλή ενδημικότητα του ιού, ευθύνεται για πάνω από το 50% των περιπτώσεων ηπατοκυτταρικού καρκίνου και κίρρωσης αποτελώντας σημαντικό παράγοντα υποβάθμισης της ποιότητας ζωής των χρόνιων νοσούντων.¹⁵

Μέχρι τις αρχές του 2011, η θεραπεία για την ηπατίτιδα C περιελάμβανε την χορήγηση πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης (PegIFN) και ριμπαβιρίνης (RBV) για 48 εβδομάδες με ποσοστό παρατεταμένης ιολογικής ύφεσης, (SVR: HCV RNA < 15 IU/mL 12–24 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας), που δεν ξεπερνούσε το 50% για τον γονότυπο 1.¹⁶ Ενώ η υποτροπή σε πάνω από το 32% των περιπτώσεων οδηγούσε σε επαναθεραπεία με το ίδιο σχήμα και ποσοστά επίτευξης SVR < 40%,¹⁷ με παρούσες ταυτόχρονα συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως κόπωση, συμπτωματολογία γριπώδους συνδρομής, νευροψυχιατρικές διαταραχές και κυτταροπενίες.¹⁸ Τον Αύγουστο του 2011 έλαβαν άδεια κυκλοφορίας τα πρώτα άμεσα δρώντα αντιϊκά, telaprevir & boceprevir, που είναι αναστολείς της NS3/4A πρωτεάσης του ιού και η συνδυασμένη θεραπεία με ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη για τον γονότυπο 1 οδηγούσε σε επίτευξη SVR σε ποσοστό 65-80%, χωρίς ωστόσο να αποφεύγονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες του προηγούμενου θεραπευτικού σχήματος.¹⁹

Η μετέπειτα καλύτερη γνώση του γονιδιώματος του ιού και των ιικών πρωτεϊνών οδήγησε από το 2013 και έπειτα στην κυκλοφορία συνολικά τριών κατηγοριών άμεσα δρώντων αντιϊκών φαρμάκων (DAAs): α) αναστολείς της NS3/NS4A πρωτεάσης (PIs) : simeprevir, paritaprevir, glecaprevir, voxilaprevir και grazoprevir, β) αναστολείς του NS5A συμπλέγματος: ledipasvir, ombitasvir, elbasvir, velpatasvir, pibrentasvir και daclatasvir και τέλος γ) αναστολείς της NS5B πολυμεράσης: sofosbuvir, dasabuvir.²⁰ Τα νέα αυτά, δεύτερης γενιάς άμεσα δρώντα αντιϊκά άλλαξαν ολοκληρωτικά τη θεραπεία της ηπατίτιδας C, επιτρέποντας την καθιέρωση θεραπευτικών πανγονοτυπικών σχημάτων ελεύθερων ιντερφερόνης και επιτυγχάνοντας ποσοστά SVR μεγαλύτερα του 95% σε όλους τους γονοτύπους του

ιού, αποφεύγοντας ταυτόχρονα τις ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας με την ενέσιμη ιντερφερόνη.

Η καθιέρωση των νέων αυτών άμεσα δρώντων αντιϊκών φαρμάκων βασίστηκε σε πληθώρα τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που δημοσιεύτηκαν από το 2012 και έπειτα και κυρίως από τις αρχές του 2014 μέχρι το τέλος του 2016 αλλά και μέχρι σήμερα για νέους συνδυασμούς των παραπάνω μορίων και ακόμη νεότερα πειραματικά μόρια. Πρόκειται λοιπόν για ένα μεγάλο αριθμό κλινικών μελετών που δημοσιεύτηκαν σε σύντομο χρονικό διάστημα και οδήγησαν σε ριζικές αλλαγές στη θεραπεία της ηπατίτιδας C αναθεωρώντας πλήρως την υφιστάμενη αγωγή και επιτυγχάνοντας πολύ υψηλά ποσοστά ίασης σε όλους τους γονότυπους.³⁸

Όσον αφορά την ποιότητα αυτών των δημοσιευμένων κλινικών δοκιμών δεν υπάρχουν αρκετά βιβλιογραφικά δεδομένα. Σκοπός λοιπόν της παρούσας μελέτης είναι η ποιοτική αξιολόγηση όλων των δημοσιευμένων κλινικών δοκιμών για τα άμεσα δρώντα αντιϊκά φάρμακα (DAAs) που αποτελούν πλέον την θεραπεία της ηπατίτιδας C σύμφωνα με τις αμερικάνικες (AASLD) και ευρωπαϊκές (EASL) κατευθυντήριες οδηγίες.²¹

Μέθοδοι:

Πηγή δεδομένων και στρατηγική αναζήτησης:

Έγινε αναζήτηση στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων MEDLINE (PUBMED) για κλινικές δοκιμές δημοσιευμένες στην αγγλική γλώσσα με τις παρακάτω λέξεις κλειδιά: HEPATITIS C OR HCV (title/abstract), TREATMENT OR THERAPY (title/abstract), SIMPREVIR OR PARITAPREVIR OR GRAZOPREVIR OR GLECAPREVIR OR VOXILAPREVIR OR VELPATASVIR OR ELBASVIR OR PIBRENTASVIR OR DACLATASVIR OR LEDIPASVIR OR OMBITASVIR OR SOFOSBUVIR OR DASABUVIR. Επιπλέον χρησιμοποιήθηκαν ως φίλτρα: α) Article types: “clinical trial”, β) Species: “Human”, γ) Text availability: “full text”. Η έρευνα πραγματοποιήθηκε 3 Ιουλίου 2018 και δεν τέθηκε χρονικός περιορισμός στην αναζήτηση των μελετών. Συλλέχθηκαν όλες οι μελέτες που είχαν δημοσιευτεί στην συγκεκριμένη βάση για τις παραπάνω φαρμακευτικές ουσίες μέχρι την ημερομηνία αναζήτησης.

Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού:

Επιλέξιμες μελέτες ήταν όσες περιελάμβαναν ασθενείς με ηπατίτιδα C, οι οποίοι είχαν τυχαιοποιηθεί σε τουλάχιστον δύο συγκρινόμενες ομάδες και τουλάχιστον σε μία από αυτές χορηγήθηκε τουλάχιστον ένα από τα νεότερα άμεσα δρώντα αντιϊκά που αναφέρονται παραπάνω. Κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν τα παρακάτω: α) μελέτες ενός σκέλους με μη τυχαιοποιημένους ασθενείς, β) μελέτες μη σχετικές με θεραπεία (επιδημιολογικές, γενετικής συσχέτισης, προγνωστικές).

Συλλογή δεδομένων:

Μετά την συλλογή των μελετών σύμφωνα με τα παραπάνω κριτήρια βάσει του τίτλου και της περίληψης, έγινε αξιολόγηση του πλήρους κειμένου όλων των μελετών, από τον συγγραφέα, για την τελική ένταξη στην ανάλυση. Από κάθε μελέτη συλλέχθηκαν δεδομένα σχετικά με το περιοδικό στο οποίο δημοσιεύτηκε, το έτος δημοσίευσης, τον αριθμό των συγγραφέων, την χώρα ή τις χώρες στις οποίες διενεργήθηκε αλλά και τον αριθμό των ερευνητικών κέντρων που συμμετείχαν στη μελέτη. Ακόμη προσδιορίστηκε ο σχεδιασμός της μελέτης, ο αριθμός των ομάδων σύγκρισης στις οποίες χωρίστηκαν οι συμμετέχοντες και το μέγεθος του δείγματος.

Στην συνέχεια, καταγράφηκε αν αναφέρεται στη δημοσίευση έγκριση της μελέτης από επιτροπή βιοηθικής ή αν συμμετείχε στη μελέτη επιτροπή ασφάλειας και επιτήρησης των δεδομένων. Τέλος, συλλέχθηκαν από κάθε μελέτη δεδομένα σχετικά με τα 37 στοιχεία που περιγράφονται στην αναθεωρημένη δήλωση CONSORT 2010 (Πίνακας 3).

Αξιολόγηση ποιότητας:

Η αξιολόγηση κάθε μελέτης έγινε σύμφωνα με τα 37 στοιχεία που περιγράφονται στην αναθεωρημένη δήλωση CONSORT 2010. Όλα τα στοιχεία της δήλωσης αξιολογήθηκαν ισότιμα και δόθηκε βαθμολογία ίση με 1 για κάθε στοιχείο, οι λεπτομέρειες του οποίου -όπως περιγράφονται στην δήλωση CONSORT- αναφέρονται σαφώς στη δημοσίευση της μελέτης και αντίστοιχα βαθμολογία ίση με 0 για κάθε στοιχείο της δήλωσης που δεν αναφέρεται καθόλου ή προκύπτει για το στοιχείο αυτό απάντηση διαφορετική από “ναι” ή “όχι” (ασαφής απάντηση). Σε περίπτωση που κάποιο στοιχείο αναφερόταν σε διαφορετικό τμήμα της μελέτης (τίτλος, περίληψη, εισαγωγή, μέθοδοι, αποτελέσματα, συζήτηση) από αυτό που ορίζουν οι κατευθυντήριες οδηγίες CONSORT² δόθηκε η βαθμολογία 0, εκτός και αν το στοιχείο βρέθηκε στο τμήμα της μελέτης “άλλες πληροφορίες”, οπότε δόθηκε η βαθμολογία 1.

Η συνολική συμμόρφωση της κάθε μελέτης με τις οδηγίες της δήλωσης CONSORT 2010 εκφρασμένη σε ποσοστό υπολογίστηκε διαιρώντας το άθροισμα των επιμέρους βαθμολογιών για τα στοιχεία που αξιολογήθηκαν με το 37, που είναι ο αριθμός του συνόλου των στοιχείων που περιλαμβάνονται στην δήλωση CONSORT. Εξαίρεση αποτέλεσαν οι μελέτες στις οποίες δεν πραγματοποιήθηκε τυφλοποίηση κανενός συμμετέχοντα στην μελέτη και σε κανένα στάδιο της ερευνητικής διεργασίας και αυτό περιγραφόταν σαφώς στην δημοσίευση.

Στην αξιολόγηση των μελετών αυτών δεν συμπεριελήφθησαν τα στοιχεία 11α και 11β της δήλωσης που σχετίζονται με την τυφλοποίηση καθώς αναφέρεται στις κατευθυντήριες οδηγίες CONSORT η αξιολόγηση αυτών όταν πραγματοποιείται τυφλοποίηση: *“If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how”*². Επομένως για την υποομάδα αυτή των μελετών, το συνολικό ποσοστό συμμόρφωσης υπολογίστηκε διαιρώντας το άθροισμα των βαθμολογιών από τα επιμέρους στοιχεία με το 35 (συνολικά στοιχεία που αξιολογήθηκαν). Σε περίπτωση που δεν υπήρχε

σαφής αναφορά για τον αν πραγματοποιήθηκε ή όχι τυφλοποίηση, βαθμολογήθηκαν και τα δύο στοιχεία με μηδέν και το άθροισμα διαιρέθηκε πάλι με 37.

Ακολούθως, υπολογίστηκε για κάθε ένα στοιχείο της δήλωσης CONSORT το ποσοστό των άρθρων που το κάλυπταν αλλά και ποια στοιχεία από αυτά βρέθηκαν σε πάνω από το 75% των μελετών. Αντίστοιχα, προσδιορίστηκε και ο αριθμός των μελετών με συμμόρφωση μεγαλύτερη από 75%.

Επιπλέον, έγινε διάκριση των μελετών που συλλέχθηκαν σε δύο κατηγορίες ανάλογα με τον συντελεστή απήχησης, για το 2017, του περιοδικού στο οποίο δημοσιεύτηκαν. Πιο συγκεκριμένα, η μία ομάδα περιελάμβανε τις δημοσιευμένες μελέτες σε περιοδικά με συντελεστή απήχησης μεγαλύτερο του 10 και η άλλη ομάδα τις δημοσιευμένες μελέτες σε περιοδικά με συντελεστή απήχησης μικρότερο του 10. Ο συντελεστής απήχησης των περιοδικών προσδιορίστηκε από την ιστοσελίδα Thomson Reuters Journal Citation Reports.²²

Οι δύο ομάδες μελετών συγκρίθηκαν με βάση επτά μεθοδολογικά χαρακτηριστικά που περιγράφονται στην δήλωση CONSORT και περιλαμβάνουν τον τρόπο υπολογισμού του μεγέθους του δείγματος (7α), την μέθοδο τυχαιοποίησης (8α), τον τρόπο απόκρυψης της ακολουθίας διανομής (9), τις στατιστικές μεθόδους (12α), την περιγραφή των βασικών δημογραφικών στοιχείων των συμμετεχόντων (15), το κατά πόσο η ανάλυση έλαβε χώρα στις αρχικά ταξινομημένες ομάδες (16) και τέλος κατά πόσο για κάθε έκβαση περιγράφονται τα αποτελέσματα για κάθε ομάδα με το εκτιμώμενο μέγεθος επίδρασης και την ακρίβειά του (17α). Επιλέχθηκαν τα συγκεκριμένα παραπάνω στοιχεία από το σύνολο των στοιχείων της δήλωσης CONSORT καθώς θεωρήθηκε πως αυτά σχετίζονται πιο ισχυρά με την εσωτερική εγκυρότητα της μελέτης.

Στην συνέχεια, υπολογίστηκε η μέση συμμόρφωση με τη δήλωση CONSORT για τις χρονικές περιόδους 2012-2013, 2014-2015 και 2016-2017 και έγινε σύγκριση αυτών, ενώ επιπλέον συγκρίθηκε η μέση συμμόρφωση μεταξύ μελετών που δημοσιεύτηκαν σε περιοδικά με IF < 5, με IF 5-20 και με IF >20. Τέλος, συγκρίθηκε η μέση συμμόρφωση των μελετών που αναλύθηκαν και ήταν δημοσιευμένες σε περιοδικά που επίσημα υιοθετούν την δήλωση CONSORT σε σχέση με τις υπόλοιπες που είναι δημοσιευμένες σε περιοδικά που δεν την υποστηρίζουν επίσημα.

Στατιστική ανάλυση:

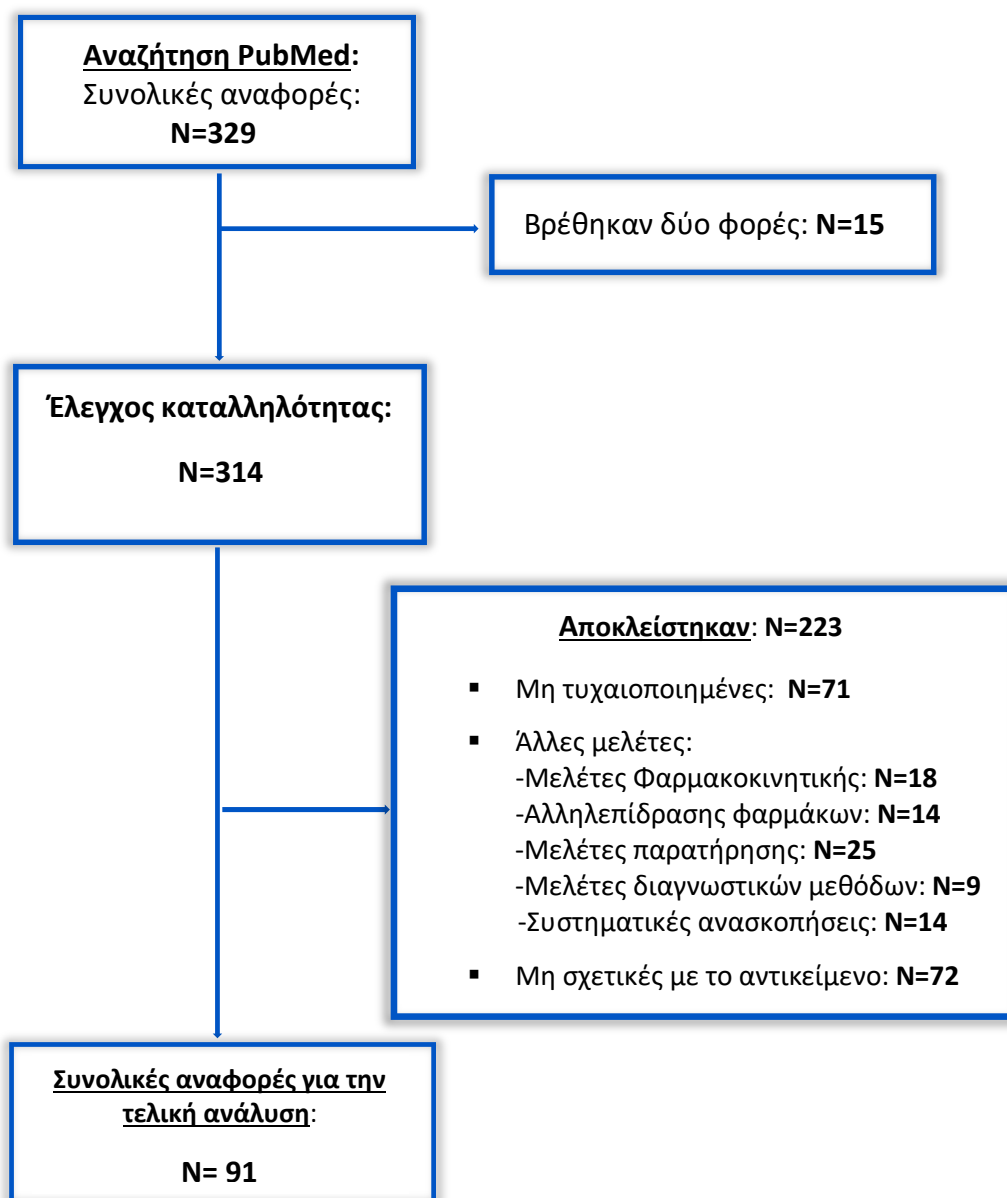
Για την σύγκριση των μεθοδολογικών χαρακτηριστικών ανάμεσα στις δύο ομάδες που περιγράφηκαν παραπάνω χρησιμοποιήθηκε το Pearson's Chi-square test. Για την σύγκριση των μέσων τιμών συμμόρφωσης στις διαφορετικές χρονικές περιόδους αλλά και για τη σύγκριση της συμμόρφωσης μεταξύ περιοδικών με υψηλό, ενδιάμεσο και χαμηλότερο IF χρησιμοποιήθηκε το One-way ANOVA test και οι επιμέρους συγκρίσεις στην δεύτερη περίπτωση έγιναν με t-test λαμβάνοντας υπόψιν την διόρθωση Bonferroni για πολλαπλές συγκρίσεις. Επίσης t-test χρησιμοποιήθηκε και για τη σύγκριση της συμμόρφωσης μεταξύ περιοδικών που υιοθετούν επίσημα την δήλωση CONSORT και των υπολοίπων. Τιμή P-value < 0,05 θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική. Η στατιστική ανάλυση έγινε σε IBM SPSS v.21 package.

Αποτελέσματα:

Επιλέξιμες μελέτες:

Τα στάδια μέχρι την οριστικοποίηση των μελετών που συμπεριελήφθησαν στην τελική ανάλυση παρουσιάζονται στην Εικόνα 1. Από την αναζήτηση στην ηλεκτρονική βάση σύμφωνα με τα κριτήρια αναζήτησης που προαναφέρθηκαν προέκυψαν 329 σχετικά άρθρα. Αρχικά αφαιρέθηκαν 15 άρθρα που εντοπίστηκαν περισσότερες από μία φορές στην αναζήτηση. Στην συνέχεια τα υπόλοιπα 314 άρθρα ελέγχθηκαν για καταλληλότητα αρχικά από τον τίτλο και την περίληψη, διαδικασία κατά την οποία αφαιρέθηκαν 207 άρθρα και στη συνέχεια στα εναπομείναντα 107 ελέγχθηκε το πλήρες κείμενο με αποτέλεσμα τελικά να συλλεχθούν προς ανάλυση 91 άρθρα. Τα άρθρα τα οποία αποκλείστηκαν αφορούσαν κυρίως μη τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, μελέτες παρατήρησης, φαρμακοκινητικές μελέτες αλλά και μελέτες μη σχετικές με το αντικείμενο της παρούσας ανάλυσης, καθώς δεν περιελάμβαναν τις ζητούμενες φαρμακευτικές ουσίες.

Εικόνα 1. Διάγραμμα ροής των αναφορών κατά την διαδικασία αναζήτησης



Γενικά χαρακτηριστικά των μελετών:

Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται όλα τα γενικά χαρακτηριστικά που αφορούν τις 91 μελέτες που αναλύθηκαν. Όσον αφορά τα περιοδικά στα οποία δημοσιεύτηκαν, παρατηρούμε ότι αυτά που συνεισφέρουν τις περισσότερες μελέτες είναι το LANCET (23%), το NEJM (17,5%) και το GASTROENTEROLOGY (10,9%), ενώ ακολουθούν το JAMA και το HEPATOLOGY (8,7%). Επομένως περισσότερες από τις μισές μελέτες (51,4%) δημοσιεύτηκαν σε περιοδικά με συντελεστή απήχησης μεγαλύτερο του 20 και συνολικά το 78% σε περιοδικά με συντελεστή απήχησης μεγαλύτερο του 10. Σχετικά με το έτος δημοσίευσης παρατηρούμε σταδιακή αύξηση των δημοσιεύσεων από το 2012 μέχρι το 2014, έτος στο οποίο δημοσιεύτηκε το 26,3% των μελετών, γεγονός που συμπίπτει με την έγκριση και κυκλοφορία την χρονική αυτή περίοδο τριών νέων άμεσα δρώντων αντιϊκών (sofosbuvir, simeprevir και daclatasvir). Ενώ οι περισσότερες μελέτες (32,9%) δημοσιεύτηκαν το 2016, χρονική περίοδος κατά την οποία τα περισσότερα από τα νεότερα αντιϊκά που αναλύθηκαν έλαβαν έγκριση κυκλοφορίας (Εικόνα 2).

Στην μεγάλη πλειοψηφία τους (88,9%) οι μελέτες ήταν πολυκεντρικές και στο 74,7% αυτών συμμετείχαν περισσότερα από 10 ερευνητικά κέντρα. Κύρια χώρα διεξαγωγής ήταν η Αμερική (31,8%), ενώ το 19,7% αυτών ήταν αποτέλεσμα συνεργασίας κέντρων της Ευρώπης και Αμερικής και μόνο το 4,3% διεξήχθη αποκλειστικά από ευρωπαϊκά κέντρα. Επιπλέον, κατά κύριο λόγο πρόκειται για μεγάλες μελέτες καθώς στο 73,4% των περιπτώσεων τυχαιοποιήθηκαν περισσότερα από 100 άτομα, ενώ στο 36,2% περισσότερα από 300 άτομα. Όσον αφορά τον ερευνητικό σχεδιασμό που ακολουθήθηκε ήταν σχεδόν καθ' ολοκλήρου παράλληλος σχεδιασμός, με 2 ομάδες στο 61,5% και με πάνω από 3 ομάδες στο 24,1% των μελετών. Στις περισσότερες μελέτες (72,5%) δεν πραγματοποιήθηκε τυφλοποίηση σε κανένα στάδιο της μελέτης και μόνο στο 27,4% αυτών υπήρχε διπλή τυφλοποίηση.

Σχεδόν σε όλες τις μελέτες (98,9%) υπήρχε αναφορά για έγκριση του πρωτοκόλλου της μελέτης από επιτροπή βιοηθικής και έγγραφη συγκατάθεση των συμμετεχόντων, αλλά μόνο στο 17,5% αυτών γίνεται αναφορά για συμμετοχή στην μελέτη ανεξάρτητης επιτροπής ασφάλειας και επιτήρησης των δεδομένων. Τα δύο αυτά αποτελούν στοιχεία που αν και δεν περιλαμβάνονται στη δήλωση CONSORT, συστήνεται στις κατευθυντήριες οδηγίες η αξιολόγησή τους κατά την ποιοτική εκτίμηση μιας μελέτης.² Επιπρόσθετα, σε 90 μελέτες υπήρχε αναφορά στη πηγή χρηματοδότησης και μόνο μία μελέτη που διεξήχθη από ευρωπαϊκό κέντρο ήταν άνευ χρηματοδότησης. Τέλος, όσον αφορά τις φαρμακευτικές ουσίες, τα sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir και grazoprevir συμπεριελήφθησαν στις περισσότερες μελέτες καθώς εκτός από μονοθεραπείες αποτελούν συχνά τμήματα φαρμακευτικών συνδυασμών με μεγάλη αποτελεσματικότητα.

Πίνακας 1:

Γενικά χαρακτηριστικά των 91 μελετών

Αριθμός μελετών

N/συνολικά άρθρα x %

ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ:	NEJM	16	17,5 %
	THE LANCET	21	23 %
	GASTROENTEROLOGY	10	10,9 %
	HEPATOLOGY	8	8,7 %
	ANNALS OF INTERNAL MEDICINE	5	5,4 %
	JOURNAL OF VIRAL HEPATITIS	6	6,5 %
	JOURNAL OF HEPATOLOGY	8	8,7 %
	JAMA	2	2,1 %
	JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY	2	2,1 %
	CLINICAL INFECTIOUS DISEASES	1	
	GUT	1	
	JOURNAL OF INTERFERON & CYTOKINE RESEARCH	1	
	WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY	1	
	ALIMENTARY PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS	1	
	LIVER INTERNATIONAL	3	3,2 %
	CLINICAL DRUG INVESTIGATION	1	
	TRANSPLANT INTERNATIONAL	1	
	THE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES	1	
	ADVANCES IN THERAPY	1	
	JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY	1	
I.F ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΥ:	1-10	20	21,9 %
	>10	71	78 %
ΕΤΟΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ:	2012	3	3,2 %
	2013	8	8,7 %
	2014	24	26,3 %
	2015	16	17,5 %
	2016	30	32,9 %
	2017	9	9,8 %
	2018	1	
ΤΟΠΟΘΕΣΙΑ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΩΝ ΚΕΝΤΡΩΝ:	ΕΥΡΩΠΗ	4	4,3 %
	ΑΜΕΡΙΚΗ	29	31,8 %
	ΙΑΠΩΝΙΑ	6	6,5 %
	ΕΥΡΩΠΗ/ΑΜΕΡΙΚΗ	18	19,7 %
	ΚΙΝΑ	5	5,4 %
	ΕΥΡΩΠΗ/ΑΜΕΡΙΚΗ/ΑΣΙΑ Ή ΑΥΣΤΡΑΛΙΑ	22	24,1 %
	ΝΕΑ ΖΗΛΑΝΔΙΑ	4	4,3 %
	ΑΙΓΥΠΤΟΣ	3	3,2 %
ΑΡΙΘΜΟΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΩΝ ΚΕΝΤΡΩΝ:	1	10	10,9 %
	2-10	13	14,2 %
	>10	68	74,7 %
ΑΡΙΘΜΟΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΩΝ:	<5	1	
	5-10	11	12 %
	>10	79	86,8 %

ΜΕΓΕΘΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ:	<50	12	13,1 %
	50-100	12	13,1 %
	101-200	20	21,9 %
	201-300	14	15,3 %
	>300	33	36,2 %
ΟΜΑΔΕΣ ΣΥΓΚΡΙΣΗΣ:	2	56	61,5 %
	2-3	12	13,1 %
	>3	22	24,1 %

ΤΥΦΛΟΠΟΙΗΣΗ:	ΧΩΡΙΣ ΤΥΦΛΟΠΟΙΗΣΗ	66	72,5 %
	ΑΠΛΗ ΤΥΦΛΟΠΟΙΗΣΗ	0	
	ΔΙΠΛΗ ΤΥΦΛΟΠΟΙΗΣΗ	25	27,4 %
ΕΓΚΡΙΣΗ ΑΠΟ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΒΙΟΗΘΙΚΗΣ	ΝΑΙ	90	98,9 %
	ΟΧΙ	1	
ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΗΣ ΑΡΧΗΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ & ΕΠΙΤΗΡΗΣΗΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ	ΝΑΙ	16	17,5 %
	ΟΧΙ	75	82,4 %
ΚΥΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ:	SOFOSBUVIR	47	51,6 %
	SIMEPREVIR	15	16,4 %
	DACLATASVIR	18	19,7 %
	LEDIPASVIR	12	13,1 %
	ELBASVIR	9	9,8 %
	OMBITASVIR	9	9,8 %
	VELPATASVIR	10	10,9 %
	GRAZOPREVIR	13	14,2 %
	PARITAPREVIR	7	7,6 %
	GLECAPREVIR	3	3,2 %
	VOXILAPREVIR	3	3,2 %
	PIBRENTASVIR	3	3,2 %
	DASABUVIR	5	5,4 %
ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ:	ΝΑΙ	90	98,9 %
	ΟΧΙ	1	

Κύρια αποτελέσματα:

Ο αριθμός αλλά και το αντίστοιχο ποσοστό των μελετών που συμπεριέλαβαν στην δημοσίευσή τους κάθε ένα από τα 37 στοιχεία της δήλωσης CONSORT περιγράφονται στον Πίνακα 3. Παρατηρούμε ότι από τα 37 συνολικά στοιχεία, μόνο τα 19 από αυτά περιγράφονται ικανοποιητικά σε ποσοστό πάνω από το 75% των μελετών που αναλύθηκαν. Τα στοιχεία αυτά περιλαμβάνουν την δομημένη περίληψη (1b) και όσον αφορά την εισαγωγή και τα δύο στοιχεία της (2a,2b), υποδηλώνοντας πως ήταν σε ικανοποιητικό επίπεδο σαφές το επιστημονικό υπόβαθρο, η εξήγηση της λογικής αλλά και οι ειδικοί στόχοι των μελετών.

Στο πεδίο της μεθοδολογίας, μόνο 6 από τα 17 στοιχεία παρατηρήθηκαν σε ποσοστό μεγαλύτερο από το 75% των μελετών. Τα στοιχεία αυτά είναι η περιγραφή του σχεδιασμού της μελέτης (3α), τα κριτήρια καταλληλότητας για τους συμμετέχοντες (4α), η περιγραφή των παρεμβάσεων σε κάθε ομάδα (5), ο προσδιορισμός των κύριων και δευτερευόντων μέτρων έκβασης και πότε αξιολογήθηκαν (6α), ο τρόπος υπολογισμού του μεγέθους του δείγματος (7α) και τέλος οι στατιστικές μέθοδοι που ακολουθήθηκαν για τις κύριες και δευτερεύουσες εκβάσεις (12α). Από την άλλη πλευρά, παρατηρούμε ιδιαίτερα χαμηλά ποσοστά συμμόρφωσης σχετικά με την περιγραφή της μεθόδου που ακολουθήθηκε για να δημιουργηθεί η ακολουθία τυχαίας διανομής (59,3%), ποιος την δημιούργησε και ποιος ταξινόμησε τελικά τους συμμετέχοντες (28,5%), τον τύπο της τυχαιοποίησης (51,6%) αλλά και τον μηχανισμό απόκρυψης διανομής (43,9%) (στοιχεία 8α, 8β, 9, 10, 11α, 11β).

Στην συνέχεια στο πεδίο των αποτελεσμάτων, από τα συνολικά 10 στοιχεία της δήλωσης CONSORT, περιγράφονται ικανοποιητικά σε πάνω από το 75% των μελετών τα 7. Τα στοιχεία που βρέθηκαν σε ικανοποιητικό ποσοστό κατά την ανάλυση των μελετών ήταν το διάγραμμα ροής των συμμετεχόντων αλλά και η περιγραφή των απωλειών μετά την τυχαιοποίηση (13α: 93,4% , 13β: 86,8%), οι ημερομηνίες που καθορίζουν τις περιόδους στρατολόγησης και παρακολούθησης (14α: 96,7%), ένας πίνακας με τα βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά για κάθε ομάδα (15: 96,7%), η αναφορά για τον αν η ανάλυση έλαβε χώρα στις αρχικά ταξινομημένες ομάδες (16: 79,1%), τα αποτελέσματα για κάθε ομάδα (17α: 80,2%) και τέλος η περιγραφή των ανεπιθύμητων ενεργειών (19: 95,6%). Αντίθετα, σε μόνο 34 μελέτες περιγράφηκαν τα σχετικά και απόλυτα μεγέθη επίδρασης για διχοτόμες εκβάσεις (17β) και μόνο στις 63 από τις συνολικά 91 μελέτες περιγράφηκαν σαφώς τα αποτελέσματα της ανάλυσης υποομάδων και της σταθμισμένης ανάλυσης (18).

Στο τελευταίο τμήμα των μελετών, την συζήτηση, οι περιορισμοί της εκάστοτε μελέτης (στοιχείο 20) περιγράφηκαν σαφώς σε 71 μελέτες (81,3%), ενώ ερμηνεία των αποτελεσμάτων συσχετίζοντας δεδομένα από άλλες μελέτες (στοιχείο 22) βρέθηκε σχεδόν στο σύνολο των μελετών (94,5%). Αντίθετα, επαρκής ερμηνεία σχετικά με την εξωτερική εγκυρότητα της μελέτης και την γενικευσιμότητα των αποτελεσμάτων διαπιστώθηκε μόνο σε 67 από τις 91 μελέτες (73,6%).

Επαρκή ήταν τα δεδομένα σχετικά με την αναφορά του αριθμού καταχώρισης των δοκιμών (23: 97,8%) αλλά και τις πηγές χρηματοδότησης (25: 94,5%), χωρίς να συμβαίνει όμως το ίδιο με την αναφορά σχετικά με το που είναι προσβάσιμο το συνολικό πρωτόκολλο της μελέτης, η οποία βρέθηκε μόνο σε 49 μελέτες (24: 53,8%).

Στον Πίνακα 5 καταγράφεται το σύνολο των 91 μελετών που αναλύθηκαν και η βαθμολογία σχετικά με τη συμμόρφωση CONSORT για κάθε μία από αυτές. Από τις 91 μελέτες, 33 (36,2%) βρέθηκαν να καλύπτουν τα στοιχεία CONSORT σε ποσοστό >75%, 21 (23%) κάλυψαν πάνω από το 80% και μόνο 2 μελέτες (2,1%) ξεπέρασαν το 90%. Η μέση συμμόρφωση για το σύνολο των μελετών είναι 70,5 % με 95%CI για την μέση τιμή: (0,68 – 0,72). Ενώ από την σύγκριση που έγινε ανάμεσα στις μέσες τιμές βαθμολογίας για τις χρονικές περιόδους 2012-2013, 2014-2015 και 2016-2017 δεν

προέκυψαν στατιστικά σημαντικές διαφορές (One-Way ANOVA $F=2,773$, $P\text{-value} = 0,068 > 0,05$).

Πίνακας 3:

Ποσοστά κάλυψης των 37 στοιχείων CONSORT από τις 91 μελέτες που αναλύθηκαν

CONSORT Section/Topic	No	Checklist item	Total papers n=91	Number of papers	%
Title & abstract:					
	1a	Identification as a randomized trial in the title		38	53,5%
	1b	Structed summary		77	84,6%
Introduction:					
	2a	Scientific background		89	97,8%
	2b	Specific objectives or hypotheses		71	78%
Methods:					
Trial design	3a	Description of trial design & allocation ratio		87	95,6%
	3b	Important changes to methods after trial commencement		4	4%
Participants	4a	Eligibility criteria for participants		90	98,9%
	4b	Settings & locations where the data collected		65	71,4%
Interventions	5	The interventions of each group		88	96,7%
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures		89	97,8%
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced		8	8%
Sample size	7a	How sample size was determined		71	78%
	7b	Explanation of any interim analyses and stopping guidelines		24	26,3%
Randomization:					
	8a	Method used to generate the random allocation sequence		54	59,3%
	8b	Type of randomization		47	51,6%
	9	Allocation concealment mechanism		40	43,9%
	10	Implementation		26	28,5%
Blinding	11a	Who was blinded		27	29,6%
	11b	Description of the similarity of interventions		4	4,3%
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups		81	89%
	12b	Methods for additional analyses		56	61,5%
Results:					
	13a	Participant flow		85	93,4%
	13b	Losses and exclusions after randomization		79	86,8%
	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up		88	96,7%
	14b	Why the trial ended or was stopped		1	1%
Baseline data	15	Baseline demographic characteristics		88	96,7%
Numbers analysed	16	Numbers analysed		72	79,1%
Outcomes & estimation	17a	Results for each group & estimated effect size & its precision		73	80,2%
	17b	Presentation of both absolute & relative effect sizes		34	37,3%
Ancillary analyses	18	Subgroup analyses & adjusted analyses		63	69,2%
Harms	19	Harms in each group		87	95,6%
Discussion:					
Limitations	20	Trial limitations		74	81,3%
Generalisability	21	Generalisability of the trial findings		67	73,6%
Interpretation	22	Interpretation consistent with results		86	94,5%
Other information:					
Registration	23	Registration number and name of trial registry		89	97,8%
Protocol	24	Where is available the full trial protocol		49	53,8%
Funding	25	Sources of funding and other support		86	94,5%

CONSORT και περιοδικά με υψηλό δείκτη απήχησης:

Από τις 91 μελέτες που αναλύθηκαν, οι 71 από αυτές (78%) δημοσιεύτηκαν σε ιατρικά περιοδικά με συντελεστή απήχησης, για το έτος 2017,²² μεγαλύτερο του 10, ενώ οι υπόλοιπες 20 μελέτες σε περιοδικά με συντελεστή μικρότερο του 10. Οι δύο αυτές ομάδες μελετών συγκρίθηκαν ως προς επτά, ιδιαίτερα σημαντικά για την εσωτερική εγκυρότητα της μελέτης, μεθοδολογικά χαρακτηριστικά που περιγράφονται στην δήλωση CONSORT. Τα αποτελέσματα περιγράφονται τον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 4:

Σύγκριση συμμόρφωσης για 7 βασικά μεθοδολογικά χαρακτηριστικά ανάλογα με IF περιοδικού

Στοιχεία CONSORT:	Συμμόρφωση στοιχείων CONSORT %			P-value OR & 95%CI OR
	Συμμόρφωση στο σύνολο των άρθρων	Άρθρα σε περιοδικά με (IF<10)	Άρθρα σε περιοδικά με (IF>10)	
1.Μέγεθος δείγματος (7α)	0,78	0,75	0,78	0,712 1,24 (0,39 – 3,97)
2.Μέθοδος τυχαιοποίησης (8α)	0,59	0,35	0,66	0,012 3,63 (1,28 – 10,31)
3.Απόκρυψη διανομής (9)	0,43	0,15	0,52	0,003 6,16 (1,65 – 22,91)
4.Στατιστικοί μέθοδοι (12α)	0,89	0,80	0,91	0,145 2,7 (0,68 – 10,74)
5.Περιγραφή δημογραφικών στοιχείων (15)	0,96	0,90	0,98	0,057 7,77 (0,66 – 90,6)
6.Ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία (16)	0,79	0,65	0,83	0,079 2,64 (0,87 – 8,02)
7.Αξιοπιστία εκτιμώμενου μεγέθους επίδρασης (17α)	0,80	0,60	0,85	0,01 4,06 (1,33 – 12,42)

Από την παραπάνω σύγκριση προκύπτει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες όσον αφορά την περιγραφή της μεθόδου τυχαιοποίησης που χρησιμοποιήθηκε (P-value = 0,012), του τρόπου απόκρυψης διανομής (P-value = 0,003) αλλά και την αναφορά του εκτιμώμενου μεγέθους επίδρασης και της ακρίβειάς του για κάθε κύρια και δευτερεύουσα έκβαση (P-value = 0,001). Προκύπτει επομένως πως στα περιοδικά με υψηλότερο συντελεστή απήχησης υπάρχει στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη συμμόρφωση για ορισμένα από τα μεθοδολογικά χαρακτηριστικά που περιλαμβάνονται στην δήλωση CONSORT.

Επιπλέον, υπολογίστηκε η μέση συμμόρφωση με τα στοιχεία CONSORT για περιοδικά με συντελεστή απήχησης < 5 (18 μελέτες), 5 – 20 (23 μελέτες) και >20 (50 μελέτες). Για την πρώτη ομάδα με τα περιοδικά με χαμηλό συντελεστή απήχησης (IF < 5) βρέθηκε μέση συμμόρφωση 60,9% με 95%CI: (0,55 – 0,65), για την δεύτερη ομάδα με ενδιάμεσο συντελεστή απήχησης (IF=5-20) βρέθηκε μέση συμμόρφωση 65,6% με 95%CI:(0,61 – 0,69) και τέλος για την ομάδα μελετών που δημοσιεύτηκαν σε περιοδικά με υψηλό IF>20 υπολογίστηκε μέση συμμόρφωση 76,3% με 95%CI:(0,73 – 0,78). Από την σύγκριση των τριών αυτών ομάδων, προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά με τιμή One-Way ANOVA test: F = 22,3 και P-value < 0,01.

Στην συνέχεια διενεργώντας επιμέρους συγκρίσεις μεταξύ των τριών ομάδων χρησιμοποιώντας t-test και λαμβάνοντας υπόψιν την διόρθωση Bonferroni

προκύπτει στατιστικά σημαντική διαφορά στην συμμόρφωση μεταξύ της ομάδας με υψηλό συντελεστή απήχησης και αυτής με ενδιάμεσο αλλά και αυτής με χαμηλό συντελεστή με τιμή P-value <0,01 και στις δύο περιπτώσεις. Αντίθετα, δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά στην συμμόρφωση μεταξύ της ομάδας με χαμηλό και της αντίστοιχης με ενδιάμεσο συντελεστή (P-value = 0,335 > 0,05). Επομένως, συμπεραίνουμε πράγματι την ύπαρξη σημαντικής διαφοράς στην συμμόρφωση ανάλογα με τον συντελεστή απήχησης του περιοδικού, ιδίως όμως για περιοδικά με IF > 20 σε σχέση με τα υπόλοιπα με μικρότερο συντελεστή.

Τέλος, από τα συνολικά 20 ιατρικά περιοδικά που μελετήθηκαν, τα 13 από αυτά υιοθετούν επίσημα τις οδηγίες της δήλωσης CONSORT και οι μελέτες που δημοσιεύτηκαν σε αυτά (77/91) είχαν μέση συμμόρφωση 72,4%, 95%CI: (0,70-0,74). Από την άλλη πλευρά στα υπόλοιπα 7 περιοδικά οι μελέτες που είχαν δημοσιευτεί σε αυτά (14/91) είχαν μέση συμμόρφωση 60,2%, 95% CI (0,54-0,65). Από την σύγκριση των δύο αυτών ομάδων προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά με τιμή t-test = 4,025 και P-value < 0,01.

Πίνακας 5:

Συνολικά οι 91 μελέτες και η αντίστοιχη βαθμολογία συμμόρφωσης με την δήλωση CONSORT

No	Περιοδικό	Έτος	Πρώτος συγγραφέας	Βαθμολογία CONSORT (%)
1	HEPATOLOGY	2012	David L. Wyles	62,8%
2	THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE	2012	Anna S. Lok	65,7%
3	THE LANCET	2012	Stanislas Pol	83,7%
4	THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE	2013	Ira M. Jacobson	75,6%
5	THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE	2013	Edward J. Gane	71,4%
6	THE LANCET	2013	Eric Lawitz	82,8%
7	HEPATOLOGY	2013	Michael W. Fried	62,1%
8	JOURNAL OF HEPATOLOGY	2013	Maribel Rodriguez-Torres	64,8%
9	JAMA	2013	Anuoluwapo Osinusi	80%
10	THE LANCET	2013	Kris V Kowdley	82,8%
11	THE LANCET	2013	Eric Lawitz	89,1%
12	THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE	2014	Nezam Afdhal	67,5%
13	THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE	2014	Kris V. Kowdley	71,4%
14	THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE	2014	Nezam Afdhal	65,7%
15	THE LANCET	2014	Eric Lawitz	85,7%
16	THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE	2014	Mark S. Sulkowski	60%
17	GASTROENTEROLOGY	2014	Brian L. Pearlman	68,5%
18	JOURNAL OF HEPATOLOGY	2014	Norio Hayashi	54%
19	GASTROENTEROLOGY	2014	Xavier Forns	59,4%
20	THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE	2014	Stefan Zeuzem	85,7%
21	THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE	2014	Fred Poordad	62,8%
22	GASTROENTEROLOGY	2014	Stefan Zeuzem	70,2%
23	THE LANCET	2014	Michael Manns	86,4%
24	JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY	2014	Norio Hayashi	51,3%
25	THE LANCET	2014	Eric Lawitz	75,6%
26	JOURNAL OF HEPATOLOGY	2014	Peter J. Ruane	65,7%

27	GASTROENTEROLOGY	2014	Pietro Andreone	82,8%
28	THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE	2014	Stefan Zeuzem	67,5%
29	JOURNAL OF HEPATOLOGY	2014	Anna S. Lok	60%
30	GASTROENTEROLOGY	2014	Edward J. Gane	65,7%
31	GUT	2014	Christophe Hézode	75,6%
32	THE LANCET	2014	Michael Manns	78,3%
33	THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE	2014	Kris V. Kowdley	82,8%
34	GASTROENTEROLOGY	2014	Gregory J. Dore	81%
35	THE LANCET	2014	Mark Sulkowski	85,7%
36	THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE	2015	M.P. Curry	68,5%
37	THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE	2015	J.J. Feld	67,5%
38	GASTROENTEROLOGY	2015	Edward J. Gane	77,1%
39	THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE	2015	D.L. Wyles	60%
40	ANNALS OF INTERNAL MEDICINE	2015	Gregory T. Everson	82,8%
41	JAMA	2015	Mark S. Sulkowski	68,5%
42	THE LANCET	2015	Masashi Mizokami	74,2%
43	ANNALS OF INTERNAL MEDICINE	2015	Stefan Zeuzem	81%
44	THE LANCET	2015	Marc Bourlière	83,7%
45	THE LANCET	2015	David Roth	70,2%
46	THE LANCET	2015	Christophe Hézode	88,5%
47	JOURNAL OF HEPATOLOGY	2015	Stefan Zeuzem	60%
48	JOURNAL OF HEPATOLOGY	2015	Wahid Doss	68,5%
49	THE LANCET	2015	K Rajender Reddy	91,8%
50	HEPATOLOGY	2015	Hiromitsu Kumada	72,9%
51	JOURNAL OF VIRAL HEPATITIS	2015	Hiromitsu Kumada	74,2%
52	THE LANCET	2016	George Lau	77,1%
53	HEPATOLOGY	2016	Paul Kwo	62,8%
54	ANNALS OF INTERNAL MEDICINE	2016	Stephen Pianko	77,1%
55	JOURNAL OF VIRAL HEPATITIS	2016	E. Lawitz	51,4%
56	HEPATOLOGY	2016	Vincent Leroy	62,8%
57	ANNALS OF INTERNAL MEDICINE	2016	Gregory J. Dore	78,3%
58	JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY	2016	Lai Wei	56,7%
59	CLINICAL INFECTIOUS DISEASES	2016	Jason Grebely	57,1%
60	THE LANCET	2016	Michael Manns	88,5%
61	HEPATOLOGY	2016	Eric Lawitz	51,4%
62	WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY	2016	Ira Jacobson	74,2%
63	JOURNAL OF HEPATOLOGY	2016	Jan Sperl	71,4%
64	JOURNAL OF INTERFERON & CYTOKINE RESEARCH	2016	Robert Flisiak	71,4%
65	JOURNAL OF VIRAL HEPATITIS	2016	M. El Raziky	51,4%
66	THE LANCET	2016	Tarik Asselah	97,1%
67	JOURNAL OF HEPATOLOGY	2016	Zobair M. Younossi	67,5%
68	ALIMENTARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS	2016	C. L. Lai	51,4%
69	LIVER INTERNATIONAL	2016	Jia-Horng Kao	72,9%
70	JOURNAL OF VIRAL HEPATITIS	2016	E. Gane	54,2%
71	JOURNAL OF VIRAL HEPATITIS	2016	M. Lagging	48,7%
72	GASTROENTEROLOGY	2016	Paul Kwo	85,7%
73	ANNALS OF INTERNAL MEDICINE	2016	Massimo Colombo	65,7%
74	TRANSPLANT INTERNATIONAL	2016	Jacqueline G. O'Leary	65,7%
75	JOURNAL OF VIRAL HEPATITIS	2016	S. R. Shah	60%
76	LIVER INTERNATIONAL	2016	Mark S. Sulkowski,	60%
77	JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY	2016	Joji Toyota	64,8%

78	THE LANCET	2016	Zobair M Younossi	71,4%
79	THE LANCET	2016	Imam Waked	77,1%
80	LIVER INTERNATIONAL	2016	Zobair M. Younossi	54,2%
81	GASTROENTEROLOGY	2016	Eric Lawitz	74,2%
82	THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE	2017	M. Bourli.re	62,1%
83	GASTROENTEROLOGY	2017	Ira M. Jacobson	71,4%
84	HEPATOLOGY	2017	Eric Lawitz	62,8%
85	CLINICAL DRUG INVESTIGATION	2017	Vasily Isakov	65,7%
86	THE LANCET	2017	Eric Lawitz	80%
87	THE LANCET	2017	Edward J Gane	82,8%
88	HEPATOLOGY	2017	Fred Poordad	60%
89	THE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES	2017	David Wyles	48,5%
90	ADVANCES IN THERAPY	2017	Ken Sato	80%
91	THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE	2018	S. Zeuzem	88,5%

Συζήτηση:

Στην παρούσα μελέτη αξιολογήθηκε η ποιότητα των δημοσιευμένων κλινικών μελετών που αφορούν τα νεότερα άμεσα δρώντα αντιικά φάρμακα για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C. Πρόκειται για ένα μεγάλο αριθμό μελετών που δημοσιεύτηκαν σε σύντομο χρονικό διάστημα από το 2012 και έπειτα και άλλαξαν οριστικά την θεραπευτική προσέγγιση στην ηπατίτιδα C. Παρότι έχουν δημοσιευτεί αρκετές αναλύσεις αξιολόγησης ποιότητας μελετών στο ευρύτερο πεδίο της ηπατολογίας-γαστρεντερολογίας, η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που αξιολόγησε συστηματικά το σύνολο των μελετών που έχουν δημοσιευτεί συγκεκριμένα για τα νέα αυτά φάρμακα που άλλαξαν οριστικά τη θεώρηση για την θεραπεία της ηπατίτιδας C.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσης ανάλυσης, η οποία βασίστηκε στην δήλωση CONSORT 2010, η ποιότητα των μελετών αυτών δεν είναι η βέλτιστη. Από τα 37 στοιχεία που μελετήθηκαν, μόνο τα 19 από αυτά βρέθηκε να περιγράφονται επαρκώς σε πάνω από το 75% του συνόλου των μελετών που αναλύθηκαν. Τα σχετικά με την εισαγωγή στοιχεία, αλλά και αυτά που αφορούν το σχεδιασμό της δοκιμής, τα κριτήρια καταλληλότητας για τους συμμετέχοντες, την περιγραφή των παρεμβάσεων αλλά και τον καθορισμό των εκβάσεων είχαν ικανοποιητική κάλυψη με ποσοστά πάνω από 80%, στοιχεία που συνάδουν με αποτελέσματα προηγούμενων μελετών.¹² Επιπλέον, βρέθηκαν αρκετά υψηλότερα ποσοστά (78%) περιγραφής της μεθόδου υπολογισμού του μεγέθους του δείγματος σε σχέση με προηγούμενες αναφορές,²³ στις οποίες η κάλυψη για το συγκεκριμένο στοιχείο δεν ξεπερνούσε το 37%.

Στο πεδίο των αποτελεσμάτων, υπήρχε ικανοποιητική περιγραφή σε στοιχεία όπως το διάγραμμα ροής συμμετεχόντων, οι λεπτομέρειες στρατολόγησης, τα δημογραφικά δεδομένα, η περιγραφή του εκτιμώμενου μεγέθους επίδρασης αλλά και των ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε ποσοστά μάλιστα που ξεπέρασαν το 90% και είναι σαφώς μεγαλύτερα από αντίστοιχα προηγούμενων μελετών.¹² Το ίδιο παρατηρήθηκε και με τη περιγραφή αν η ανάλυση έλαβε χώρα στις αρχικά ταξινομημένες ομάδες (στοιχείο 16), η οποία εντοπίστηκε σε ποσοστό 79,1%, και πάλι μεγαλύτερο σε σχέση με προηγούμενες μελέτες.²³ Το ποσοστό αυτό είναι

ιδιαίτερα σημαντικό αν λάβουμε υπόψιν πως η ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία συμβάλλει στην αποφυγή σφαλμάτων σχετιζόμενων με μη τυχαία απώλεια συμμετεχόντων³⁵ και η αναφορά της στο κείμενο των μελετών έχει συσχετιστεί με την συνολική μεθοδολογική επάρκειά τους.³⁶

Από την άλλη πλευρά όμως, τα δεδομένα δεν είναι το ίδιο ενθαρρυντικά σχετικά με την περιγραφή των μεθόδων τυχαιοποίησης. Αναλυτικότερα, μόνο σε 54 μελέτες από τις 91 που αναλύθηκαν (59,3%) περιγράφηκε η μέθοδος τυχαιοποίησης που ακολουθήθηκε και σε ακόμα λιγότερες (51,6%), δόθηκαν σχετικές λεπτομέρειες. Ενώ πληροφορίες σχετικά με την απόκρυψη διανομής και την εφαρμογή της μεθόδου βρέθηκαν σε λιγότερες από τις μισές μελέτες με ποσοστά 43,9% και 28,5% αντίστοιχα.

Τα αποτελέσματα αυτά είναι ελαφρώς καλύτερα σε σχέση με προηγούμενες αναλύσεις.^{24,25,26} Δεδομένης όμως της σημασίας των στοιχείων αυτών, καθώς η σωστή εφαρμογή της τυχαιοποίησης συνεισφέρει σημαντικά στην αποφυγή του συστηματικού σφάλματος επιλογής²⁸ αλλά και έχοντας την γνώση ότι οι μελέτες που δεν αναφέρουν ικανοποιητικά την μέθοδο απόκρυψης διανομής είναι πιθανόν να υπερεκτιμούν τα θεραπευτικά αποτελέσματα,²⁷ τα ευρήματα αυτά δεν είναι ικανοποιητικά και χρήζουν με βεβαιότητα περαιτέρω βελτίωσης.

Ταυτόχρονα, όσον αφορά την τυφλοποίηση, παρόλο που σχεδόν στο σύνολο των μελετών περιγράφηκε σαφώς αν πραγματοποιήθηκε, αυτό συνέβη μόνο σε 25 μελέτες (27,4%). Στις περισσότερες περιπτώσεις, η σύγκριση μιας νέας από του στόματος θεραπείας (νεότερα άμεσα δρώντα αντιϊκά) με την ήδη ισχύουσα αγωγή που περιελάμβανε την ενέσιμη ιντερφερόνη, δεν επέτρεψε κυρίως για λόγους ηθικής τον σχεδιασμό μελετών με τυφλοποίηση των συμμετεχόντων και των ερευνητών. Δεδομένου ότι η τυφλοποίηση αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα μέτρα αποφυγής μεθοδολογικών σφαλμάτων αμέσως μετά τη διενέργεια της τυχαιοποίησης, η έλλειψη αυτής μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη συμμόρφωση στο πρωτόκολλο, μεροληψία των ερευνητών αλλά τελικά και σε εσφαλμένη εκτίμηση της αποτελεσματικότητας ή ακόμα και των ανεπιθύμητων ενεργειών μιας θεραπευτικής παρέμβασης.³¹

Πράγματι σε συστηματική ανασκόπηση 250 τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο μέγεθος του εκτιμώμενου θεραπευτικού οφέλους μεταξύ μελετών χωρίς τυχαιοποίηση και αυτών που ακολούθησαν διπλή τυφλοποίηση.³² Τα δεδομένα αυτά επιβεβαιώθηκαν στην συνέχεια και από άλλες μελέτες.^{33,34} Επομένως, είναι αναγκαία η κριτική αξιολόγηση δεδομένων που προέρχονται από μη τυφλοποιημένες μελέτες και αφορούν είτε θεραπευτικό όφελος, είτε πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες ενός νέου φαρμακευτικού σκευάσματος.

Επιπλέον, εντοπίστηκαν τρία στοιχεία τα οποία καλύφθηκαν μόνο σε ελάχιστες μελέτες και περιλαμβάνουν την περιγραφή αλλαγών στις μεθόδους (3β) ή στις εκβάσεις (6β) ύστερα από την έναρξη της δοκιμής αλλά και τους λόγους για τον τερματισμό ή διακοπή μιας κλινικής δοκιμής (14β). Τα ποσοστά για τα στοιχεία αυτά δεν ξεπερνούν το 8%, γεγονός που συνάδει με αποτελέσματα προηγούμενων

μελετών στο ίδιο επιστημονικό πεδίο.¹² Τέλος, παρόλο που τα στοιχεία της συζήτησης αλλά και ο αριθμός καταχώρησης της δοκιμής, και οι πηγές χρηματοδότησης περιγράφηκαν σε ικανοποιητικό βαθμό με ποσοστά συμμόρφωσης μεγαλύτερα του 80%, δεν συνέβη το ίδιο και με την αναφορά σχετικά με το που μπορεί να βρεθεί από τον αναγνώστη το συνολικό πρωτόκολλο της μελέτης. Το στοιχείο αυτό εντοπίστηκε μόνο σε 49 από τις 91 μελέτες (53,8%). Ποσοστό μικρότερο απ' ό,τι θα αναμενόταν καθώς η υιοθέτηση της δήλωσης CONSORT από ολόένα και περισσότερα ιατρικά περιοδικά έχει οδηγήσει στην σταδιακή βελτίωση της κάλυψης του συγκεκριμένου στοιχείου με την πάροδο των ετών.³⁷

Τελικά, από την συνολική αξιολόγηση των στοιχείων της δήλωσης CONSORT για κάθε μελέτη βρέθηκε πως μόνο 33 μελέτες από τις συνολικά 91 που αναλύθηκαν (36,2%) πληρούσαν τα κριτήρια CONSORT σε ποσοστό μεγαλύτερο του 75%. Ενώ η μέση συμμόρφωση για το σύνολο των μελετών είναι 70,5 % με 95%CI: (0,68 – 0,72). Από την σύγκριση μεταξύ περιοδικών υψηλής απήχησης με τα αντίστοιχα χαμηλότερης προέκυψαν στατιστικά σημαντικές διαφορές για ορισμένα μεθοδολογικά χαρακτηριστικά, κρίσιμα για την εσωτερική εγκυρότητα της μελέτης. Η μεγαλύτερη αυτή συμμόρφωση των περιοδικών υψηλής απήχησης με τις οδηγίες CONSORT επιβεβαιώθηκε και με την εύρεση στατιστικά σημαντικής διαφοράς στα ποσοστά συμμόρφωσης μεταξύ ιατρικών περιοδικών με συντελεστή απήχησης μεγαλύτερο του 20 και των αντίστοιχων με μικρότερο. Ταυτόχρονα, επιβεβαιώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στα ποσοστά συμμόρφωσης με τις κατευθυντήριες οδηγίες μεταξύ μελετών που δημοσιεύτηκαν από περιοδικά που επίσημα υιοθετούν την δήλωση CONSORT και των υπολοίπων που δεν την υιοθετούν επίσημα.

Η παρούσα μελέτη παρότι συμπεριέλαβε το σύνολο των δημοσιευμένων μελετών για τα τρέχοντα χρησιμοποιούμενα άμεσα δρώντα αντιϊκά που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης και ήταν διαθέσιμες στο διαδίκτυο μέχρι την ημερομηνία της αναζήτησης, έχει ορισμένους περιορισμούς. Ένας περιορισμός είναι ότι τα δεδομένα της συγκεκριμένης ανάλυσης συλλέχθηκαν αποκλειστικά από την πιο συχνά χρησιμοποιούμενη βάση δεδομένων στην ιατρική (PUBMED), χωρίς να γίνει αναζήτηση σε άλλες βάσεις δεδομένων όπως η Cochrane Collaboration database. Επιπλέον, στην συγκεκριμένη ανάλυση δεν συμπεριελήφθησαν μελέτες φαρμακευτικών ουσιών που ανήκουν στην κατηγορία των άμεσα δρώντων αντιϊκών αλλά βρίσκονται ακόμα σε πειραματικό στάδιο και δεν έχουν λάβει έγκριση κυκλοφορίας αλλά και φάρμακα της κατηγορίας που έχουν αποσυρθεί πλέον και δεν χρησιμοποιούνται λόγω της αντικατάστασής τους από νεότερα σκευάσματα. Τέλος, στην αξιολόγηση των μελετών βάση της δήλωσης CONSORT είναι δυνατόν να ενέχεται υποκειμενικότητα διότι διενεργήθηκε από έναν μόνο ερευνητή.

Συμπεράσματα:

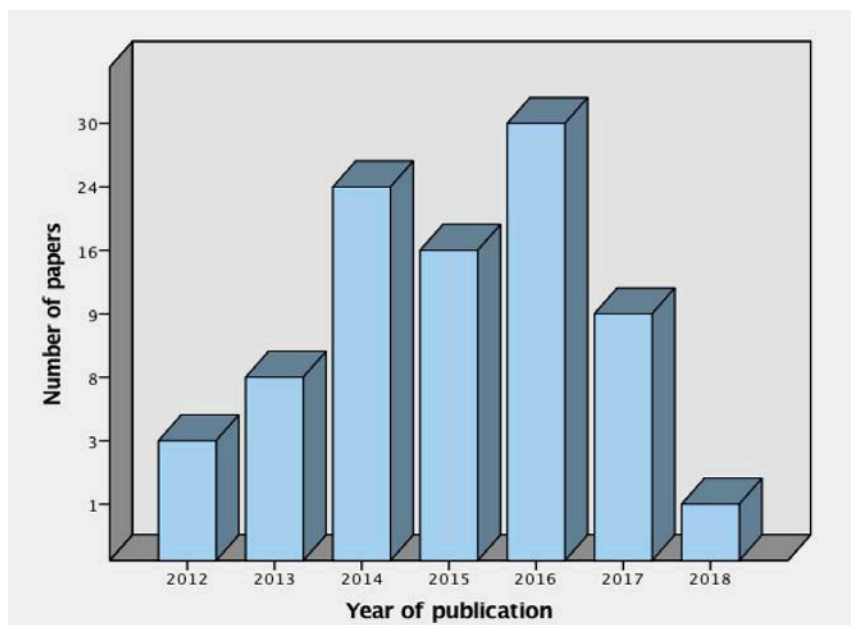
Πληθώρα μελετών με αντικείμενο τα νεότερα άμεσα δρώντα αντιϊκά φάρμακα δημοσιεύτηκαν σε σύντομο χρονικό διάστημα από το 2012 και έπειτα, με αποτέλεσμα τα επόμενα έτη την οριστική ανατροπή της ισχύουσας θεραπευτικής στρατηγικής και την καθοριστική βελτίωση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας στην ηπατίτιδα C επιτυγχάνοντας πλέον ποσοστά SVR > 95% για όλους τους

γονότυπους του ιού. Από την αξιολόγηση των μελετών αυτών βάσει της δήλωσης CONSORT, παρότι προέκυψε ικανοποιητική συμμόρφωση με ορισμένα από τα στοιχεία της δήλωσης, εντοπίστηκαν ταυτόχρονα σημαντικά ελλείματα ιδίως όσον αφορά περιγραφή μεθοδολογικών χαρακτηριστικών όπως η τυχαιοποίηση και η τυφλοποίηση με αποτέλεσμα να προκύπτουν προβληματισμοί σχετικά με την εσωτερική εγκυρότητα μελετών, κυρίως δημοσιευμένων σε περιοδικά με χαμηλό συντελεστή απήχησης. Πρόκειται για ένα νέο, ταχέως εξελισσόμενο ερευνητικό πεδίο και είναι αναγκαία η βελτιστοποίηση της ποιότητας τόσο των ερευνητικών σχεδιασμών όσο και των σχετικών δημοσιεύσεων, ώστε να εξάγονται ασφαλή και καλά σταθμισμένα συμπεράσματα τόσο για την αποτελεσματικότητα όσο και για την ασφάλεια των νέων φαρμάκων.

Παράρτημα:

Εικόνα 2:

Αριθμός μελετών ανά έτος δημοσίευσης



Αναφορές:

1. Concato, J., Shah, N., Horwitz, RI, 2000. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *The New England Journal of medicine*, 342(25), pp.1887-92.
2. Schulz, KF., Altman, DG., Moher, D, 2010. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Annals of Internal Medicine*, 152(11), pp.726-32.
3. Schulz, KF., Grimes, DA., 2002. Generation of allocation sequences in randomised trials: chance, not choice. *Lancet*, 359(9305), pp.515-9.
4. Bellomo, R., Bagshaw, SM., 2006. Evidence-based medicine: classifying the evidence from clinical trials--the need to consider other dimensions. *Critical Care*, 10(5), pp.232.
5. Chan, AW., Altman DG., 2005. Epidemiology and reporting of randomized trials published in PubMed journals. *Lancet*, 365(9465), pp.1159-1162.

6. Hopewell, S., Dutton, S., Yu, LM., Chan, AW., Altman, DG., 2010. The quality of reports of randomised trials in 2000 and 2006: Comparative study of articles indexed in PubMed. *The British Medical Journal*, 340:c723. Available at: < <https://www.bmj.com/content/340/bmj.c723.long> > [Assessed 3 September 2018]
7. Pasqual, M., Fors, M., Jimenez, G., Lopez, I., Torres, A., 2014. Public health approach of clinical trials: Cuban's experience of research translation into clinical practice. *BMC Health Services Research*, 14(2), p.149.
8. Begg, C., Cho, M., Eastwood, S., Horton, R., Moher, D., Olkin, I., 1996. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA*, 276(8), pp.637-39.
9. Bearn, DR., Alharbi, F., 2015. Reporting of clinical trials in the orthodontic literature from 2008 to 2012: observational study of published reports in four major journals *Journal of Orthodontics*, 42(3), pp.186-91.
10. Gluud, C., Nikolova, D., 1998. Quality assessment of reports on clinical trials in the Journal of Hepatology. *Journal of Hepatology*, 29(2), pp.321-27.
11. Bai, Y., Gao, J., Zou, DW., Li, ZS., 2009. Methodological Reporting of Randomized Clinical Trials in Major Gastroenterology and Hepatology Journals in 2006. *Hepatology*, 49(6), pp.2108-12.
- 12 Zeng, N., Zou, C., He, Z., Ma, H., Ou, X., You, H., Kong, Y., Jia, J., 2018. Systematic review on the reporting quality of randomized controlled trials in patients with hepatitis B or C in China. *International Journal of Infectious Diseases*, 67, pp.58-64
13. Webster, DP., Klenerman, P., Dusheiko, GM., 2015. Hepatitis C. *Lancet*, 385(9973), pp.1124-35
14. Hajarizadeh, B., Grebely, J., Dore, GJ., 2013. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 10(9), pp.553-62.
15. Perz, JF., Armstrong, GL., Farrington, LA., Hutin, YJ., Bell, BP., 2006. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *Journal of Hepatology*, 45(4), pp.529-38.
16. Fried, MW., Shiffman, ML., Reddy, KR., et al., 2002. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *The New England Journal of Medicine*, 347(13), pp.975-982
17. McHutchison, JG., Lawitz, EJ., Shiffman, ML., et al., 2009. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection *The New England Journal of Medicine*, 361(6), pp.580-93.
18. Hadziyannis, SJ., Sette, HJ., Morgan, TR., et al., 2004. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Annals of Internal Medicine*, 140(5), pp.346-55.
19. Wilby, JK., Partovi, N., Ford, EJ., 2012. Review of boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C. *Canadian Journal of Gastroenterology*, 26(4), pp.205-10.
20. Spengler, U., 2017. Direct antiviral agents (DAAs) - a new age in the treatment of hepatitis C virus infection. *Pharmacology and Therapeutics*, 183, pp.118-26.
21. AASLD Guidelines, 2017. Infectious Diseases Society of America. Available at: < <https://www.hcvguidelines.org> > [Assessed 7 September 2018]
- EASL Recommendations, 2018. *Journal of Hepatology*. Available at: <<http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2018>> [Assessed 7 September 2018]
22. 2017 Journal Citation Reports, Thomson Reuters.
23. Ziogas, DC., Zintzaras, E., 2009. Analysis of the quality of reporting of randomized controlled trials in acute and chronic myeloid leukemia, and myelodysplastic syndromes as governed by the CONSORT statement. *Annals of epidemiology*, 19(7), pp.494-500.

24. Signori, A., Baccino, A., Sormani, MP., 2012. The quality of reports of randomized trials in multiple sclerosis: a review. *Multiple sclerosis*, 18(6), pp.776-81.
25. Chan, AW., Altman, DG., 2005. Epidemiology and reporting of randomized trials published in PubMed journals. *Lancet*, 365(9465), pp.1159–62.
26. Hopewell, S., Dutton, S., Yu, LM., Chan, AW., Altman, DG., 2010 The quality of reports of randomised trials in 2000 and 2006: Comparative study of articles indexed in PubMed. *The British Medical Journal*, 340:c723, Available at: <<https://www.bmj.com/content/340/bmj.c723.long>> [Assessed 3 September 2018]
27. Schulz, KF., Chalmers, I., Hayes, RJ., Altman, DG., 1995. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA*, 273(5), pp. 408-12.
28. Piaggio, G., Elbourne, D., Schulz, KF., Villar, J., Pinol, AP., Gülmezoglu, AM., et al., 2003. The reporting of methods for reducing and detecting bias: An example from the WHO Misoprostol Third Stage of Labour equivalence randomised controlled trial. *BMC Medical Research Methodology*, 3:19. Available at: <<https://bmcmredresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2288-3-19>> [Assessed 6 September 2018]
29. Schulz, KF., Chalmers, I., Hayes, RJ., Altman, DG., Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA*, 273(5), pp.408-12.
30. Jüni, P., Altman, DG., Egger, M., 2001. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. *The British Medical Journal*, 323(7303), pp.42-6.
31. Schulz, KF., Grimes, DA., 2002. Blinding in randomised trials: hiding who got what. *Lancet*, 359(9307), pp.696-700.
32. Schulz, KF., Chalmers, I., Hayes, RJ., Altman, DG., 1995. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA*, 273(5), pp.408-12.
33. Balk, EM., Bonis, PA., Moskowitz, H., Schmid, CH., Ioannidis, JP., Wang, C., Lau, J., 2002 Correlation of quality measures with estimates of treatment effect in meta-analyses of randomized controlled trials. *JAMA*, 287(22), pp.2973-82.
34. Jüni, P., Altman, DG., Egger, M., 2001. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. *The British Medical Journal*, 323(7303), pp.42-6.
35. Lachin, JL., 2000. Statistical considerations in the intent-to-treat principle. *Controlled Clinical Trials*, 21(3), pp.167-89.
36. Ruiz-Canela, M., Martínez-González, MA., 2000. Intention to treat analysis is related to methodological quality. *The British Medical Journal*, 320(7240), pp.1007–1008.
37. Rikos, D., Dardiotis, E., Tsvigoulis, G., Zintzaras, E., Hadjigeorgiou, GM., 2016. Reporting quality of randomized-controlled trials in multiple sclerosis from 2000 to 2015, based on CONSORT statement. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 9, pp.135-9.
38. Su, F., Beste, La., Green, PK., Berry, K., Ioannou, GN., 2017. Direct-acting antivirals are effective for chronic hepatitis C treatment in elderly patients: a real-world study of 17 487 patients. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 29(6), pp.686-93.